

CÈL·LULES DENDRÍTIQUES: LA CLAU PER ENTENDRE LA INFECCIÓ PEL HIV

JAUME OLIVA SALA – BIOLOGIA – UAB
jaumeoliva1@gmail.com

INTRODUCCIÓ

El **Virus de la Immunodeficiència Humana (HIV)** és un retrovirus que afecta a més de 35 milions de persones a tot el món (2012) i que provoca la síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA) en afectar cèl·lules del nostre sistema immunitari.

Per a infectar les cèl·lules, el VIH precisa d'aquesta un receptor CD4 i, o bé el receptor de quimiocines CXCR4 o el CCR5. Generalment el virus té tropismes menys agressius a DC i macròfags, mentre que té tropismes letals per a les cèl·lules T CD4+. Hi ha dos tipus de VIH: El VIH-1 i el VIH-2, originats en dues zoonosis diferents fa menys de 100 anys a Àfrica, provinents de simis. En aquest pòster farem referència sempre al HIV tipus 1.

Les **cèl·lules dendrítiques (DC)** són les cèl·lules presentadores d'antigen per excel·lència. Són anomenades les directores d'orquestra de la resposta immunològica ja que generalment són el factor clau que controla l'avanç de la resposta immunitària. Aquestes tenen un paper fonamental en el transport del virus per l'organisme.

HIV i SIDA

Tres estadis infecció:

1. Infecció primària
2. Fase asimptomàtica
3. SIDA

Depleció

cèl·lules T CD4+

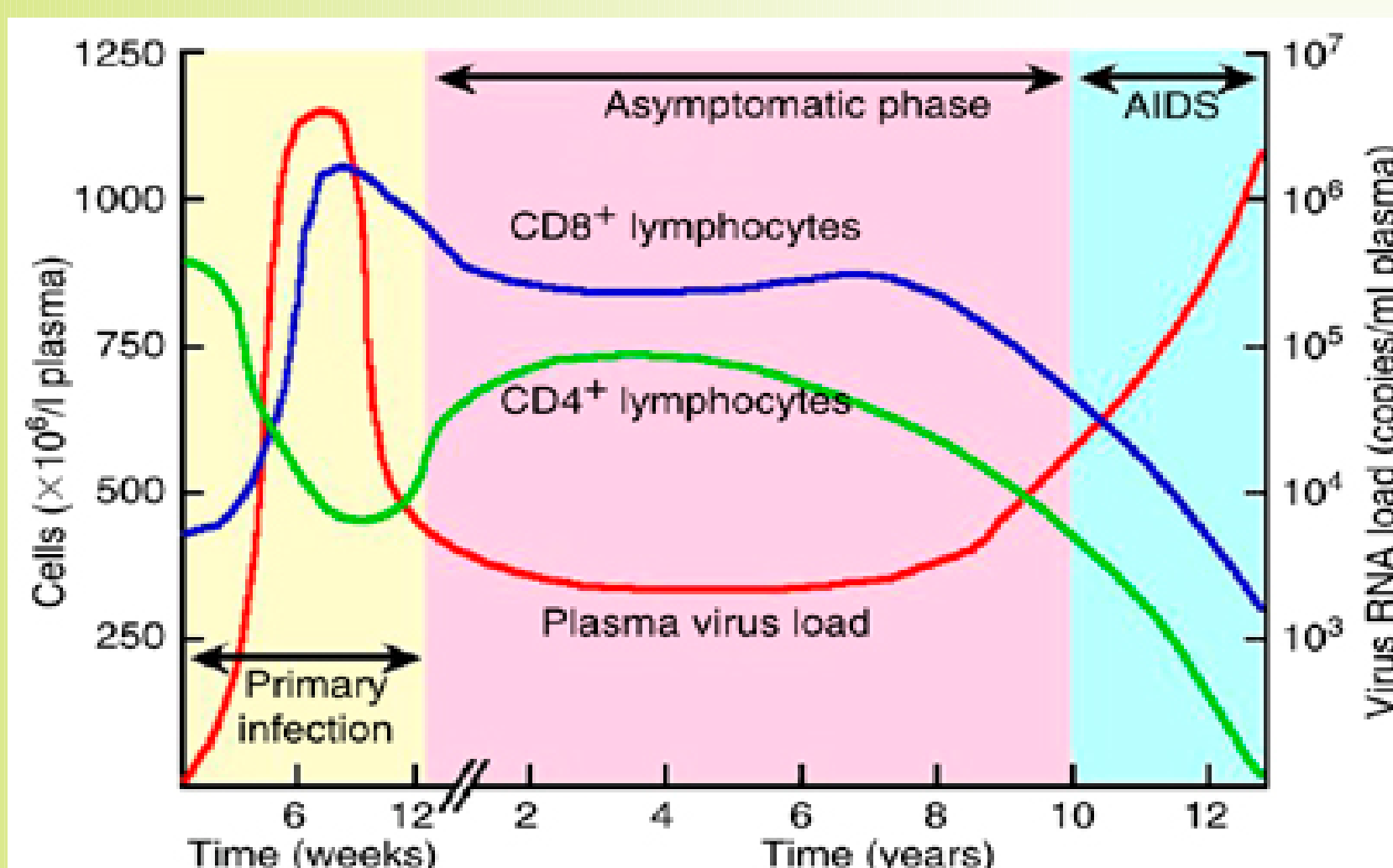
Dificultat per

articular RI

Patògens

oportunistes

SIDA



Il·lustració 1. Relació de cèl·lules en plasma al llarg de la infecció. Font:[1].

SABIES QUÈ...?

Cada 10 segons una persona s'infecta del HIV al món?

El 2012 van morir més d'7,5 milions de persones al món de SIDA?

El 2013 a Catalunya hi havia 33.000 persones infectades pel VIH?

El 25% dels infectats, encara no sap que ho està?

Gairebé de la meitat dels diagnòstics es fan en la tercera fase de la infecció?

El tractament anual costa té un cost aproximat de gairebé 10.000€?

ENTRADA DEL HIV A L'ORGANISME

La causa d'entrada i contagi en la majoria de casos és el **contacte sexual**.

El **semen** d'individus infectats no només conté partícules víriques lliures, sinó també cèl·lules leucocitàries infestades de virus. Aquestes cèl·lules entraran en contacte directament amb l'epiteli i altres cèl·lules de l'individu no infectat.

A la mucosa, en primer lloc s'infectaran les **cèl·lules de Langerhans (LC)** presents a l'epiteli vaginal.

Després aquestes LC passaran el virus a les **DC presents en l'estroma**. La disseminació ja ha començat.

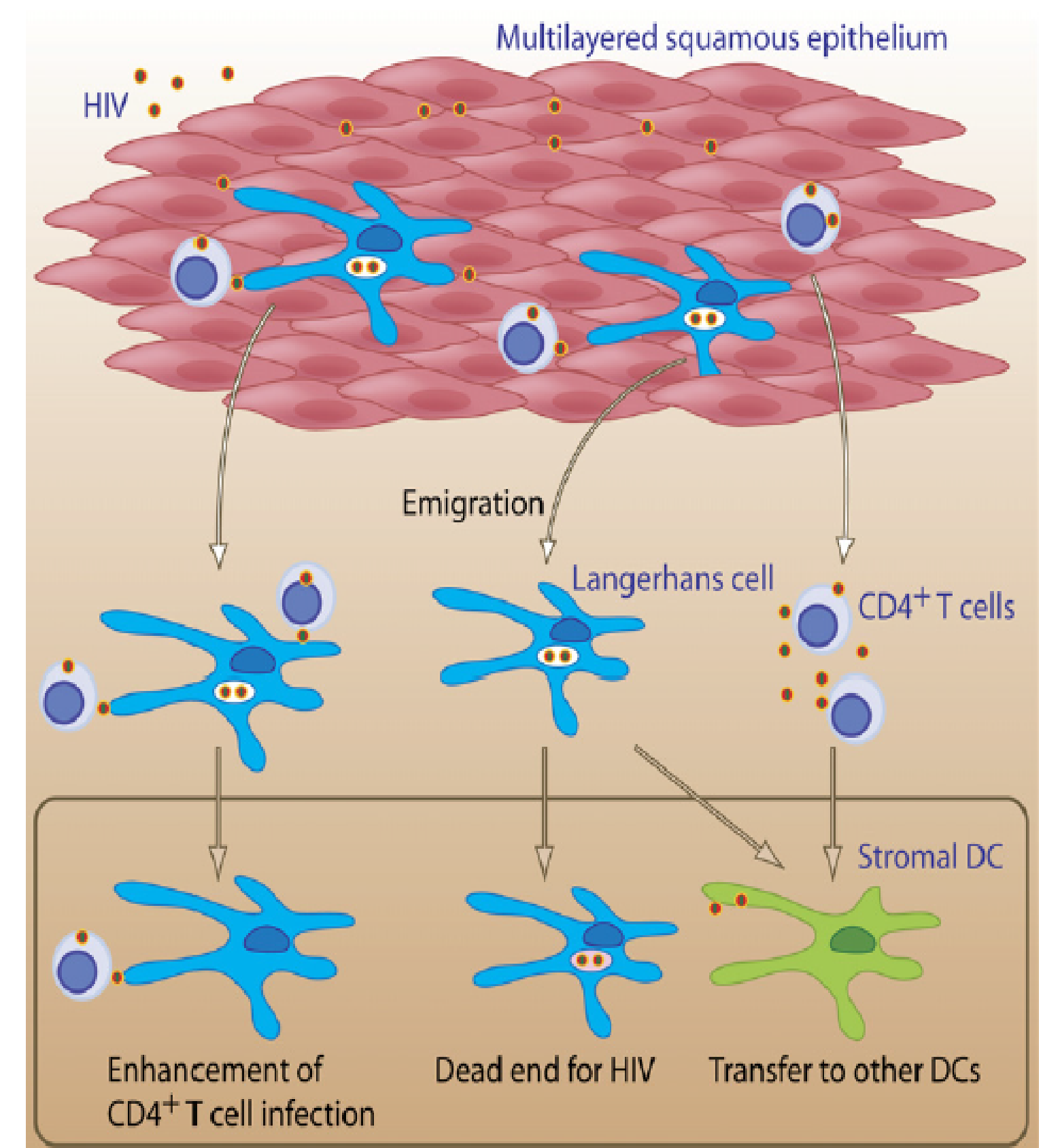
DISSEMINACIÓ

Hi ha dos **mecanismes de disseminació** del virus a l'organisme: Via exossomes i via contactes cel·lulars.

Els **exossomes** són partícules víriques lliures que exociten cèl·lules infectades. Aquests exossomes infecten a les cèl·lules del voltant.

Els **contactes cel·lulars**, o sinapsis, seran la via ràpida per la qual grans càrregues víriques arribaran allà on hi ha concentrades grans poblacions de cèl·lules CD4: Els nodes limfàtics.

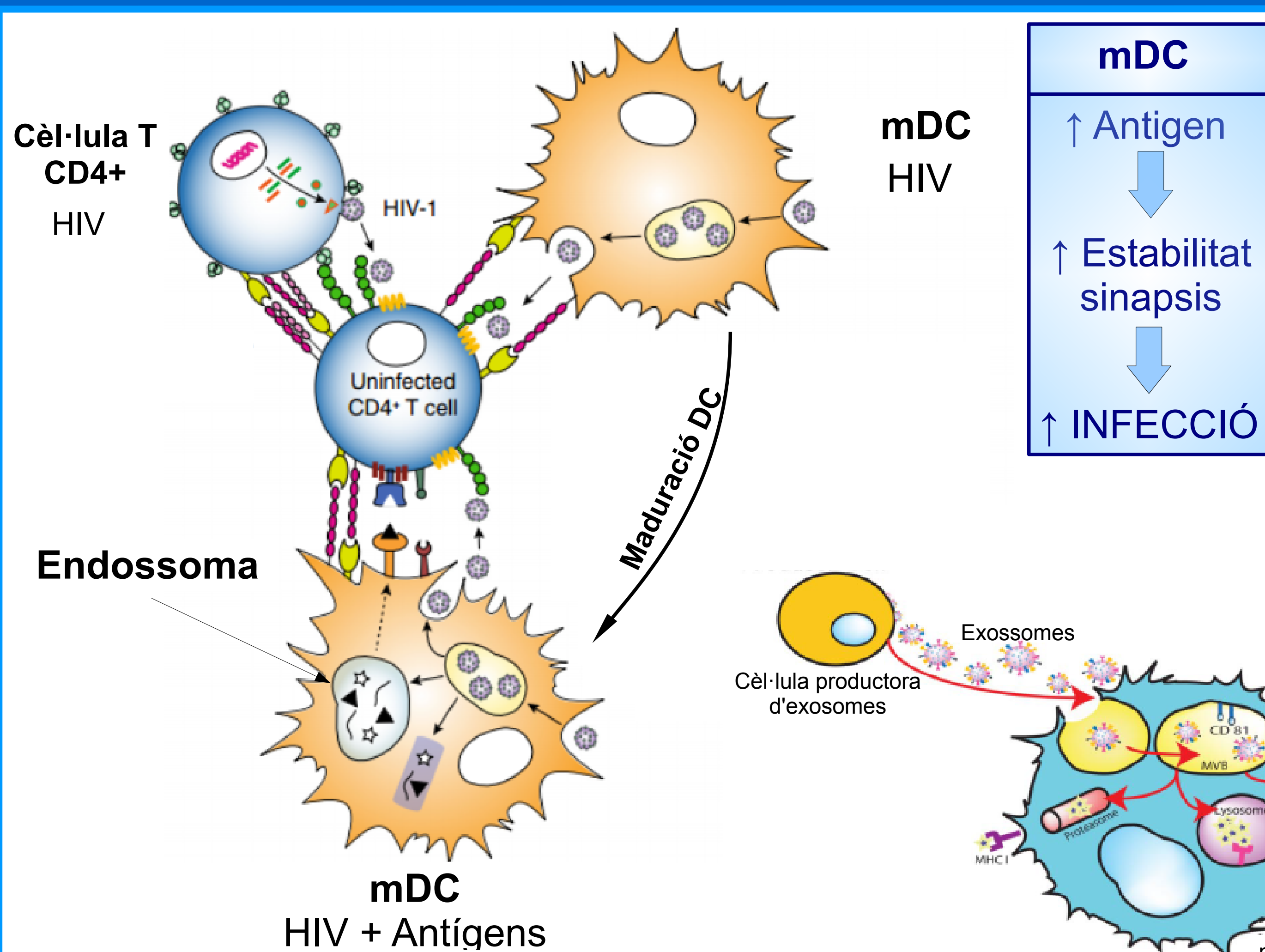
Així doncs, les **DC** juguen un paper clau en la disseminació del HIV a l'organisme i per tant en la causa de la SIDA.



Il·lustració 2. Entrada del HIV a l'epiteli vaginal. Relació de cèl·lules que hi intervien. Font [2].

Les cèl·lules dendrítiques són el vehicle d'alta velocitat que fa servir el HIV per arribar a les poblacions de cèl·lules T CD4+

SINAPSIS: CONTACTES ENTRE CÈL·LULES



Il·lustració 3. Sinapsi cel·lular en la infecció pel HIV. Modificada de [3].

Il·lustració 4. Integració via exossomàtica i sinapsis. Font [4].

EXOSSOMES I CONTACTES SINÀPTICS

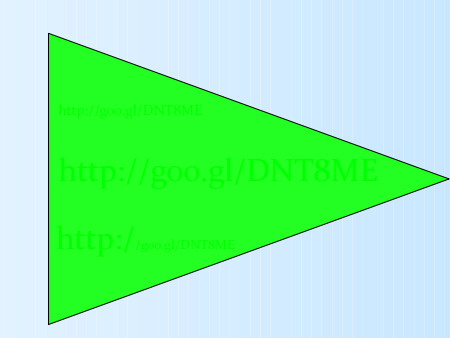
	Definició	Característiques	Exemple destacat
EXOSSOMES	Vesícules exocitades, per cèl·lules infectades, amb càrrega vírica. Partícules víriques.	Dóna capacitat dispersiva al virus a nivell local. No permet el transport a 'grans distàncies'.	Arribada d'una DC al node limfàtic i alliberament d'exossomes amb capacitat d'infectar tota cèl·lula CD4+ que hi hagi.
SINAPSIS	Contacte entre dues cèl·lules on hi ha un transport de càrrega vírica entre una cèl·lula i l'altra. Endossoma!	Mecanisme normal en el procés de presentació antigènica, que el virus aprofita.	Una LC infectada entra en contacte amb una DC no infectada a l'estroma de l'epiteli vaginal i li traspasa càrrega vírica.

Taula. Exossomes i contactes sinàptics: Les dues grans vies de disseminació.

DÓNA-LI AL PLAY!

En aquest enllaç podràs descarregar-te un vídeo d'una sinapsi entre una cèl·lula T CD4+ infectada i una mDC!

El vídeo ha estat elaborat per[5].



<http://goo.gl/DNT8ME>



CONCLUSIONS

En la mucosa les LC capten el virus. Aquest acaba essent transmès a les DC no residents de les mucoses. Les DC no residents a les mucoses, com fan de manera normal en la presentació antigènica, es traslladaran als nodes limfàtics on hi ha concentrades la major part de poblacions de limfòcits T CD4+. Les DC han fet arribar el virus a les grans poblacions de limfòcits T.

El HIV no afecta de la mateixa manera a DC, LC i macròfags que a limfòcits T CD4+, essent molt més agressiu en aquests últims. La supervivència de les DC a la infecció del virus és precisament un dels mecanismes evolutius que aquest fa servir per disseminar-se i escampar-se a l'organisme. A això cal sumar-hi la formació d'exossomes per moltes de les cèl·lules infectades.

Les sinapsis entre cèl·lules del sistema immunitari i la formació d'exossomes són les dues grans vies que el virus fa servir per disseminar-se. Fent una analogia, les DC serien el tren d'alta velocitat del virus, per recórrer grans distàncies, i els exossomes els taxis per un cop han són a l'estació d'arribada, disseminar-se per la zona cap a tota cèl·lula CD4+ que trobin.

Les DC són essencials en el procés de disseminació del virus a l'organisme i, tot i que encara queda molt per saber en aquest camp, és un dels principals focus on s'està centrant la recerca per una futura teràpia que eviti o restringeixi la disseminació del virus. No podem afirmar que es trobarà una cura per la SIDA, però cada dia coneixem millor els detalls d'aquesta infecció.

REFERÈNCIES

- 1.M. L. Munier, A. D. Kelleher. Acutely dysregulated, chronically disabled by the enemy within: T-cell responses to HIV-1 infection. Immunology and Cell Biology (2007) 85, 6-15.
- 2.Sibylle Bernard-Stoecklin, Céline Gommeret, Aurélien B. Comeau, Sabrina Guenounou, Claire Torres, Nathalie Dejacq-Rainford, Antonio Cosma, Nathalie Dedeuville-Bosquet, Roger Le Grand. Semen CD4+ T Cells and Macrophages Are Productively Infected at all Stages of HIV Infection in Macaques. 2013. Plos Pathog 9(12):e1003810
- 3.Maria T. Rodriguez-Plata, Isabel Puigdomènech, Nuria Izquierdo-Useros, Maria C. Puertas, Jorge Carrillo, Itziar Erkizia, Bonaventura Clotet, Julia Blanco i Javier Martinez-Picado. The infectious synapse formed between mature dendritic cells and CD4+ T cells is independent of the presence of the HIV envelope glycoprotein. 2013. Retrovirology 10:42.
- 4.Nuria Izquierdo-Useros, Mar Naranjo-Gómez, Jacob Archer, Steven C. Hatch, Itziar Erkizia, Julia Blanco, Francesc E. Borrás, Maria Carmen Puertas, John H. Connor, Maria Teresa Fernández-Figueras, Landon Moore, Bonaventura Clotet, Suryaram Gummuluru and Javier Martinez-Picado. Capture and transfer of HIV-1 particles by mature dendritic cell converges with the exosome-dissemination pathway. Blood 2009 113:2732-2741.
- 5.Nuria Izquierdo-Useros, Olga Esteban, Maria T. Rodriguez-Plata, Itziar Erkizia, Julia G. Prado, Julia Blanco, Maria F. Garcia-Parajo, Javier Martinez-Picado. Dynamic Imaging of Cell-Free and Cell-Associated Viral Capture in Mature Dendritic Cells. Traffic 2011. 12: 1702-1713.

T'HA INTERESSAT?



Descarrega't la memòria d'aquest TFG



Descarrega't aquest pòster